

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international

10/517716

(43) Date de la publication internationale
18 décembre 2003 (18.12.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/104194 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 209/10, C07C 211/49

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR03/01703

(22) Date de dépôt international : 6 juin 2003 (06.06.2003)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/07177

11 juin 2002 (11.06.2002) FR

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : SER-ANALIS [FR/FR]; "La City", 4, rue Gabriel Plançon, F-25000 Besançon (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : ISMAILI, Lhassane [FR/FR]; 29, rue Megevand, F-25000 Besançon (FR). REFOUVELET, Bernard [FR/FR]; 8G, avenue Clémenceau, F-25000 Besançon (FR). XICLUNA, Alain [FR/FR]; 2, rue du Manoir, F-39120 Annoire (FR).

(74) Mandataires : TOUATI, Catherine etc.; Cabinet Plasseraud, 84, rue d'Amsterdam, F-75440 Paris Cedex 9 (FR).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

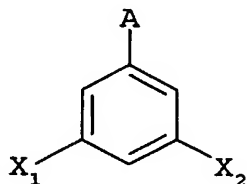
— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement*

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requises**En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

(54) Title: METHOD FOR PREPARING 1,3,5-TRIAMINOBENZENE AND HYDROLYZING IT INTO HIGH-PURITY PHLOROGLUCINOL

(54) Titre : PROCÉDE DE PREPARATION DE 1,3,5-TRIAMINOBENZENE ET SON HYDROLYSE EN PHLOROGLUCINOL DE HAUTE PURETE



(I)

(57) Abstract: The invention concerns a method for method for preparing 1,3,5-triaminobenzene, characterized in that it comprises a step which consists in amination of a compound of formula (I), wherein: A represents a halogen atom or a NH₂ group; X₁ and X₂, identical or different, represent each a halogen atom, the amination step being carried out in the presence of ammonia and a catalyst selected from the group consisting of copper salts, cupric and cuprous oxides or mixtures thereof at a temperature ranging between 150 °C and 250 °C and at a pressure higher than 35 bars.(57) Abrégé : L'invention concerne un procédé de préparation de 1,3,5-triaminobenzène, caractérisé par le fait qu'il comprend une étape d'amination d'un composé de formule (I) dans lequel: A représente un atome d'halogène ou un group NH₂, X₁ et X₂, qui sont identiques ou différents, représentent chacun un atome d'halogène, ladite étape d'amination étant conduite en présence d'ammoniaque et d'un catalyseur choisi dans le groupe constitué par les sels de cuivre, les oxydes cuivrique et cuivreux ou leurs mélanges, à une température allant de 150 °C à 250 °C et à une pression supérieure à 35 bars.

WO 03/104194 A1

PROCEDE DE PREPARATION DE 1,3,5-TRIAMINO BENZENE ET SON
HYDROLYSE EN PHLOROGLUCINOL DE HAUTE PURETE.

La présente invention concerne un procédé de
5 préparation du 1,3,5-triaminobenzene et son hydrolyse puis
purification en phloroglucinol de haute pureté.

Le phloroglucinol est un composé connu aussi bien du
teinturier que du pharmacien. On s'intéressa en premier
lieu au phloroglucinol pour son utilisation en teinture
10 pour papiers ou textiles. Ce n'est que plus tard que les
pharmaciens lui découvrirent des propriétés
antispasmodiques musculotropes. Il est cependant clair
que les exigences de pureté sont beaucoup plus élevées
lorsque le phloroglucinol est utilisé en tant
15 qu'antispasmodique qu'en tant qu'agent de teinture.

La littérature décrit d'une façon extensive la
préparation du phloroglucinol par l'hydrolyse du 1,3,5-
triaminobenzene en présence d'acide chlorhydrique
concentré. Le 1,3,5-triaminobenzène représente donc un
20 intermédiaire très utilisé dans la préparation du
phloroglucinol.

En ce qui concerne la préparation du 1,3,5-
triaminobenzène, un nombre important de voies de synthèses
ont déjà été proposées.

25 Parmi les voies de synthèses déjà proposées, on peut
citer le brevet US 4,380,670. Ce brevet décrit la
préparation de 1,3,5-triaminobenzène à partir du 3,5-
diaminochlorobenzène en présence d'ammoniaque et de sels ou
d'oxydes de cuivre à divers degrés d'oxydation à une
30 température comprise entre 150 et 250°C. Ce brevet précise
en outre en colonne 1, lignes 38 à 42 que la préparation du
1,3,5-triaminobenzène par amination directe du 1,3,5-
trichlorobenzène n'est pas possible. Les auteurs du brevet

indiquent clairement que la réaction d'amination désirée n'a pas lieu.

Une autre voie de synthèse possible du 1,3,5-triaminobenzène est décrite par H.T. Clarke et W.W. Hartman dans l'article intitulé "Phloroglucinol", Organic synthesis, vol. 45. Dans cet article, le 1,3,5-triaminobenzène est obtenu en partant de l'acide 2,4,6-trinitrobenzoïque dans l'acide chlorhydrique concentré en présence d'étain. Toutefois la synthèse de l'acide trinitrobenzoïque est relativement longue et délicate, nécessitant la préparation du trinitrotoluène (TNT) qui est explosif. En outre, la préparation du 1,3,5-triaminobenzène en partant de l'acide trinitrobenzoïque engendre des difficultés de purification. En effet, après hydrolyse du 1,3,5-triaminobenzène, il est particulièrement difficile de purifier le phloroglucinol obtenu. En conséquence de quoi, un phloroglucinol de haute pureté, répondant aux exigences pharmaceutiques, ne peut pas être obtenu par cette voie.

En ce qui concerne plus précisément l'étape ultérieure d'hydrolyse du 1,3,5-triaminobenzène pour obtenir le phloroglucinol, on peut citer le brevet US 4,115,451. Ce brevet préconise une hydrolyse du 1,3,5-triaminobenzène dans un excès d'acide chlorhydrique concentré à une température de 100 à 200°C pour aboutir au phloroglucinol. Cette étape d'hydrolyse est suivie d'une étape d'extraction avec un ester acétique. La phase extraite contenant le phloroglucinol cristallise après refroidissement. Après filtration, le phloroglucinol est recristallisé dans de l'eau contenant du charbon actif.

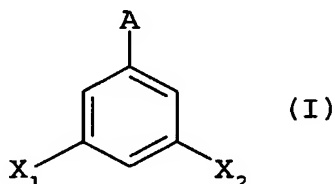
Nonobstant toute cette littérature sur la synthèse du 1,3,5-triaminobenzène et sur l'hydrolyse en phloroglucinol, la préparation d'un phloroglucinol de haute pureté pose encore de nombreux problèmes aux industriels du domaine pharmaceutique. Les exigences de pureté imposées par la pharmacopée requièrent une méthode de synthèse qui livre un

phloroglucinol conforme aux critères de pureté pharmaceutique.

D'autre part, l'amélioration des voies de synthèse, en particulier le prix de revient des matières premières et la
5 réduction du nombre des étapes de synthèse, ont des répercussions favorables sur les coûts de fabrication d'un principe actif pharmaceutique.

C'est en travaillant en ce sens que les inventeurs ont réussi à mettre au point un procédé de préparation de
10 1,3,5-triaminobenzène puis de son hydrolyse en phloroglucinol qui est original, efficace et moins coûteux. Ce procédé permet en outre d'obtenir un phloroglucinol de haute pureté tout à fait conforme aux exigences pharmaceutiques.

15 D'une manière générale, l'invention a pour objet un procédé de préparation de 1,3,5-triaminobenzène, comprenant une étape a) d'amination d'un composé de formule (I) :



dans lequel :

A représente un atome d'halogène ou un groupe NH₂,

20 X₁ et X₂, qui sont identiques ou différents, représentent chacun un atome d'halogène,

ladite étape d'amination étant conduite en présence d'ammoniaque et d'un catalyseur choisi dans le groupe constitué par les sels de cuivre, les oxydes cuivrique et
25 cuivreux et leurs mélanges, à une température allant de 150°C à 250°C et à une pression supérieure à 35 bars.

Il est à noter que le procédé selon l'invention est totalement original par rapport à l'art antérieur présenté ci-dessus.

30 En effet, comme il a été décrit plus haut, les inventeurs sont allés à l'encontre d'un préjugé technique

du brevet US 4,380,670 et l'ont vaincu. Les inventeurs ont découvert contre toute attente qu'il est possible de réaliser l'amination du composé de formule (I), c'est-à-dire notamment du 1,3,5-trichlorobenzène ou de la 3,5-dichloroaniline, et d'obtenir le 1,3,5-triaminobenzène de façon quantitative, en une seule étape et à partir de composés stables et disponibles dans le commerce.

Dans la formule (I), A représente un groupe NH_2 ou un atome d'halogène, c'est-à-dire le brome, le chlore, le fluor ou encore l'iode. De préférence, A représente un groupe NH_2 , le brome ou le chlore et plus préférentiellement le chlore.

X_1 et X_2 sont identiques ou différents l'un de l'autre et représentent un atome d'halogène, c'est-à-dire, comme indiqué ci-dessus, le brome, le chlore, le fluor ou encore l'iode, de préférence le chlore ou le brome.

D'une manière avantageuse, X_1 et X_2 sont identiques et représentent chacun un atome de brome ou de chlore, de préférence un atome de chlore.

Les composés (I) préférés sont le 1,3,5-trichlorobenzène, la 3,5-dichloroaniline, le 1,3,5-tribromobenzène ou la 3,5-dibromoaniline.

En ce qui concerne le catalyseur, celui-ci est de préférence choisi dans le groupe constitué par les sels halogénés de cuivre, encore appelés halogénures de cuivre, et de plus préférentiellement parmi le bromure de cuivre, le chlorure de cuivre, l'iodure de cuivre et leurs mélanges.

Ce catalyseur est de préférence utilisé dans des quantités allant de 1% à 5%, ce pourcentage exprimant le poids total de catalyseur sur le poids total de réactif.

Par ailleurs, cette étape a) est conduite en présence d'une solution d'ammoniaque dont la concentration est de préférence de 20 à 30%, et plus préférentiellement dont la concentration est égale à 28%.

Dans le procédé selon l'invention, cette solution d'ammoniaque est utilisée dans une quantité allant de préférence de 70% à 95% en poids sur le poids total des réactifs.

5 Le procédé selon l'invention peut également comprendre une étape supplémentaire d'hydrolyse du 1,3,5-triaminobenzène en phloroglucinol ainsi que des étapes éventuelles de purification de ce dernier.

10 Le procédé selon l'invention fournit d'ailleurs un 1,3,5-triaminobenzène particulièrement approprié pour une utilisation pour la préparation de phloroglucinol par hydrolyse.

Cette hydrolyse peut ainsi être réalisée de la façon suivante :

- 15 b) hydrolyse du 1,3,5-triaminobenzène obtenu à l'étape a) en présence d'acide chlorhydrique ou d'acide sulfurique à une température supérieure à 90°C, et de préférence de 100 à 120°C, pendant une durée de 6 à 24h pour obtenir un hydrolysate contenant du
20 phloroglucinol,
- c) éventuellement filtration à température ambiante de l'hydrolysate obtenu à l'étape b),
- d) extraction du phloroglucinol de l'hydrolysate obtenu à l'étape b) ou du filtrat obtenu à l'étape c) par
25 de l'éther éthylique ou un autre solvant à base ester, par exemple le benzoate d'éthyle, l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n-butyle.

Dans cette étape d'hydrolyse, l'acide chlorhydrique
30 peut notamment être à une concentration de 20 à 40%, de préférence une concentration de 37% et dans des quantités allant de 10% à 15% en poids sur le poids total de réactif. L'acide sulfurique peut être à une concentration de 10%V à 100%V, de préférence de 50%V à 98%V, les quantités allant

de 2 à 6 équivalents en H^+ , de préférence 4 équivalents en H^+ .

Il est possible d'emprunter plusieurs voies pour la purification du phloroglucinol.

5 Une de ces voies comprend l'étape suivante :

e1) recristallisation du phloroglucinol obtenu à l'étape d) dans de l'eau contenant du charbon actif pour obtenir un phloroglucinol de haute pureté.

10 Une autre voie comprend la succession des étapes suivantes :

e2) concentration de l'hydrolysate obtenu à l'étape b) ou de la solution de phloroglucinol obtenue à l'étape d) jusqu'à précipitation du phloroglucinol,

f2) filtration du précipité obtenu à l'étape e2),

15 g2) recristallisation du phloroglucinol obtenu à l'étape f2) dans de l'eau contenant du charbon actif,

20 h2) reprise du phloroglucinol recristallisé obtenu à l'étape g2) dans de l'éther éthylique contenant du charbon actif pour obtenir une solution de phloroglucinol,

i2) évaporation de la solution de phloroglucinol obtenue à l'étape h2) pour obtenir un phloroglucinol de haute pureté.

25 Dans ces étapes de purification, aussi bien le charbon actif que les solvants sont utilisés dans des quantités habituellement mises en œuvre par l'homme du métier.

30 Ce procédé de purification implique l'utilisation de l'éther et permet d'isoler un phloroglucinol répondant aux exigences de la pharmacopée puisqu'il présente entre autres propriétés une coloration inférieure ou égale à JB 5.

35 Des analyses du contrôle de la pureté ont été réalisées selon des méthodes décrites dans la présente demande de brevet. Selon ces analyses, le phloroglucinol obtenu selon le procédé de l'invention présente, au total, moins de 0,5%

d'impuretés, de préférence moins de 0,2% d'impuretés et plus préférentiellement encore moins de 0,1% d'impuretés en poids sur le poids total de phloroglucinol obtenu.

Les trois impuretés les plus caractéristiques et les plus largement représentées dans ce type de préparation de phloroglucinol sont la 3,5-dichloroaniline, le phloroglucide et le résorcinol. Or, il a été mesuré que le phloroglucinol obtenu selon le procédé de l'invention ne présente pas plus de 0,1%, de préférence pas plus de 0,05% et plus préférentiellement pas plus de 0,01% de ces trois impuretés en poids sur le poids total de phloroglucinol obtenu.

De tels niveaux d'impuretés satisfont totalement les exigences requises par la pharmacopée française. En conséquence de quoi, le phloroglucinol obtenu par le procédé selon l'invention est tout à fait indiqué pour la préparation d'un médicament, en particulier pour le traitement de troubles liés aux spasmes musculaires ou pour le traitement de la douleur chez un mammifère.

20

METHODES UTILISEES POUR LES ANALYSES

A- IDENTIFICATION

Le phloroglucinol obtenu est contrôlé selon la monographie "Phloroglucinol" de la Pharmacopée Française, Xème édition, Juillet 1987.

Spectre infrarouge : 3211 cm^{-1} , 1624 cm^{-1} , 1506 cm^{-1} , $1419,5\text{ cm}^{-1}$, $1157,2\text{ cm}^{-1}$, $1008,7\text{ cm}^{-1}$, 813 cm^{-1} .

Spectre RMN ^1H à 300 MHz dans DMSOd6 : 5,8 ppm, (s, 3H, C-H) et 9,1 ppm (s, 3H, O-H).

Spectre RMN ^{13}C à 300 MHz dans DMSOd6 : 95,9 (C-H); 159,6 (C-OH).

B- PURETE

Les impuretés recherchées sont principalement la 3,5-dichloroaniline, le phloroglucide issu de la dimérisation du phloroglucinol et le résorcinol.

5 La 3,5-dichloroaniline est présente dans le phloroglucinol produit lorsque le procédé selon l'invention passe par l'étape a). La 3,5-dichloroaniline est en effet un des réactif de cette étape. En revanche, le phloroglucide et le résorcinol sont présents dans le
10 phloroglucinol, quelles que soient ses étapes de préparation.

En pratique, on utilise la chromatographie liquide haute performance pour rechercher ces impuretés. Les méthodes qui peuvent être utilisées sont notamment les
15 suivantes :

1- Identification et dosage de la 3,5-dichloroaniline

20 1.a- Chromatographie liquide haute performance comparative :

Préparation des solutions :

- Eluant Acétonitrile -H₃PO₄ (85%) à 0,5 g.l⁻¹ d'eau ;
- Solution témoin (T₁) : dissoudre 20,0 mg de 3,5-dichloroaniline de référence dans 100 ml d'éluant
25 (alcool à 96% ; acétonitrile, acide dilué) ;
- Type de colonne : colonne Agilent Interchim ZORBAX SB-CN (4,6 x 250 mm) 5 µm, maintenue à 35°C avec une détection à 220 nm et un débit de 1 ml.min⁻¹ ;
- 30 - Solution témoin (T₂) : diluer la solution témoin (T₁) au 1/100ème dans l'eau ;
- Solution essai (E) : dissoudre 200,0 mg de phloroglucinol à analyser dans 100 ml d'eau.

Technique :

Les techniques mises en œuvre peuvent varier légèrement selon le matériel utilisé. A titre d'exemple la technique peut être la suivante :

5 - dans un chromatographe convenablement équipé et réglé, injecter exactement 10 μ l de chacune des solutions témoin et essai.

10 - mesurer pour chacune des solutions, les aires des pics obtenus et leur temps de rétention. La 3,5-dichloroaniline présente un pic ayant un temps de rétention égal $TR \approx 6,4$ min.

Calcul :

Soient :

15 A_1 : la valeur de l'aire du pic de 3,5-dichloroaniline obtenue pour la solution témoin (T2);

A_2 : la valeur de l'aire du pic de 3,5-dichloroaniline obtenue pour la solution essai (E).

20 La teneur en % de 3,5-dichloroaniline sera donnée par l'expression :

$$t = (A_2/A_1) \times 0,1$$

Expression du résultat :

25 La teneur en 3,5-dichloroaniline contenue dans le phloroglucinol ne doit pas être supérieure à 0,1%.

2- Identification et dosage du phloroglucide

30 2.a- Chromatographie liquide haute performance comparative :

- colonne : Agilent Interchim ZORBAX SB-CN (4,6 x 250 mm) 5 μ m, maintenue à 35°C ;

- 1,5 ml.min⁻¹ - détection : 220 nm.

Préparation des solutions :

- Eluant : H_3PO_4 (85%) à $0,5 \text{ g.l}^{-1}$ d'eau ;
- Solution témoin (T_1) : dissoudre 20,0 mg de
5 phloroglucide de référence dans 100 ml de méthanol ;
- Solution témoin (T_2) : diluer la solution témoin
(T_1) au 1/100ème dans l'eau ;
- Solution essai (E) : dissoudre 200 mg de
10 phloroglucinol à analyser dans 100 ml d'eau.

Technique :

Les techniques mises en œuvre peuvent varier légèrement selon le matériel utilisé. A titre d'exemple la technique peut être la suivante :

- 15 - dans un chromatographe convenablement équipé et réglé, injecter exactement $10 \mu\text{l}$ de chacune des solutions témoin et essai.

- mesurer pour chacune des solutions, les aires des pics obtenus et leur temps de rétention. Le
20 phloroglucide présente un pic ayant un temps de rétention égal $T_R \approx 12,6 \text{ min}$ et le résorcinol un pic chromatographique à $T_R \approx 7,0 \text{ min}$.

Calcul :

25 Soient :

A_1 : la valeur de l'aire du pic d'une impureté obtenue pour la solution témoin ;

A_2 : la valeur de l'aire du pic d'une impureté obtenue pour la solution essai.

30 La teneur en % de phloroglucide sera donnée par l'expression :

$$t = (A_2/A_1) \times 0,1$$

Expression du résultat :

La teneur en phloroglucide contenue dans le phloroglucinol ne doit pas être supérieure à 0,1%.

5 L'invention va maintenant être décrite plus en détail grâce aux exemples qui suivent. Ces exemples ont pour vocation d'illustrer le procédé de l'invention sans pour autant le limiter à ces simples modes de réalisations.

10 EXEMPLE 1 : Préparation du 1,3,5-triaminobenzène à partir du 1,3,5-trichlorobenzene et son hydrolyse en phloroglucinol.

Dans une cuve sous pression on place 5 g (27,5 mmol) de
15 1,3,5-trichlorobenzene on ajoute 70 ml d'ammoniaque à 28% et 800 mg d'iodure de cuivre. Le mélange est chauffé à 180°C et a une pression de 40 bar pendant 24h. Après refroidissement on ajoute 40 g de glace pilée et 79 ml d'acide chlorhydrique concentré puis le mélange est chauffé
20 à 120°C pendant 20h. Le contenu du ballon est filtré, Le filtrat est ensuite extrait avec 3x40 ml d'éther éthylique. La phase éthérée est ensuite séché puis évaporé, on obtient 1,4 g de phloroglucinol soit un rendement de 40%

25 EXEMPLE 2 : Préparation du 1,3,5-triaminobenzène à partir de la 3,5-dichloroaniline et son hydrolyse en phloroglucinol.

Dans une cuve sous pression on place 3 g (18,5 mmol) de
30 la 3,5-dichloroaniline on ajoute 50 ml d'ammoniaque à 28% et 300 mg d'iodure de cuivre. Le mélange est chauffé à 180°C et a une pression de 40 bar pendant 24h. Après refroidissement on ajoute 30 g de glace pilée et une solution d'acide chlorhydrique concentré 37% jusqu'à pH=1,
35 puis le mélange est chauffé à 120°C pendant 20h.

Le contenu du ballon est filtré. Le filtrat est ensuite extrait avec 3x40 ml d'éther éthylique séché puis évaporé. On obtient un rendement de phloroglucinol de l'ordre de 60%.

5

EXEMPLE 3 : Hydrolyse du 1,3,5-triaminobenzène en phloroglucinol et son extraction à l'éther éthylique.

2,2 g (18 mmol) du 1,3,5-triaminobenzène dans 150 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N sont chauffés à 100°C pendant 18h. Après refroidissement à température ambiante, la solution est filtrée. La phase aqueuse est ensuite extraite avec 3x40 ml d'éther éthylique. Les phases éthérés sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis évaporées.

Le phloroglucinol obtenu est ensuite recristallisé dans 17 ml d'eau contenant 15 mg de charbon actif on obtient 1,5 g de phloroglucinol pur.

20 EXEMPLE 4 : Hydrolyse du 1,3,5-triaminobenzène en phloroglucinol et sa purification à l'éther éthylique.

5 g de 1,3,5-triaminobenzène dans 300 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,5 N sont chauffés à 120°C pendant 15 heures. Après refroidissement, la solution est concentrée jusqu'à précipitation du phloroglucinol. Le précipité filtré est recristallisé dans 40 ml d'eau avec du charbon actif. Le produit obtenu est ensuite repris par un minimum d'éther éthylique et chauffé 15 min. avec du charbon actif. Après évaporation on obtient 2,9 g de produit pur.

EXEMPLE 5 : Préparation du 1,3,5-triaminobenzène à partir de la 3,5-dichloroaniline, hydrolyse avec l'acide chlorhydrique du 1,3,5-triaminobenzène en phloroglucinol.

5 Dans une cuve sous pression, on place 30 g (18,6 mmole) de 3,5-dichloroaniline et 1,8 g d'iodure de cuivre dans 160 ml d'ammoniaque à 28%. L'ensemble est chauffé à 190°C et sous une pression de 40 bars pendant 24h. Le contenu de la cuve est versé dans 200 ml d'eau puis l'excès
10 d'ammoniaque est éliminé. On ajoute alors 56 g d'acide chlorhydrique 10 N et on chauffe à 110°C pendant 20h. Après filtration, la solution est refroidie dans un bain de glace jusqu'à précipitation du phloroglucinol. Le précipité obtenu est ensuite recristallisé dans 400 ml d'un mélange
15 eau-méthanol (95V-5V). Une deuxième recristallisation dans le même mélange permet d'obtenir 12,5 g de phloroglucinol pur.

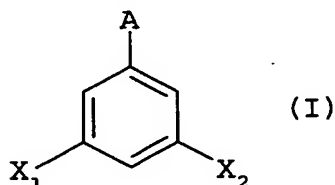
EXEMPLE 6 : Préparation du 1,3,5-triaminobenzène à partir
20 de la 3,5-dichloroaniline ; hydrolyse avec l'acide sulfurique du 1,3,5-triaminobenzène en phloroglucinol et purification.

Dans une cuve sous pression, on place 30 g (18,6 mmol)
25 de 3,5-dichloroaniline et 1,5 g de chlorure de cuivre dans 160 ml d'ammoniaque à 28%. L'ensemble est chauffé à 190°C et sous une pression de 37 bars pendant 20 heures. Le contenu de la cuve est versé dans 200 ml d'eau puis l'excès d'ammoniaque est éliminé. On ajoute alors 37 g d'acide
30 sulfurique 98% et on chauffe à 110°C pendant 20 heures. Après filtration, la solution est concentrée au tiers puis refroidie dans un bain de glace jusqu'à précipitation du phloroglucinol. Le précipité obtenu est ensuite recristallisé dans 350 ml d'un mélange eau-éthanol (93 V -

7 V). Une deuxième recristallisation dans de l'eau permet d'obtenir 13 g de phloroglucinol pur.

REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation de 1,3,5-triaminobenzène, caractérisé par le fait qu'il comprend une étape a)
5 d'amination d'un composé de formule (I) :



dans lequel :

A représente un atome d'halogène ou un groupe NH₂,

X₁ et X₂, qui sont identiques ou différents, représentent chacun un atome d'halogène,

- 10 ladite étape d'amination étant conduite en présence d'ammoniaque et d'un catalyseur choisi dans le groupe constitué par les sels de cuivre, les oxydes cuivrique et cuivreux et leurs mélanges, à une température allant de 150°C à 250°C et à une pression supérieure à 35 bars.

15

2. Procédé selon la revendication 1 selon lequel A représente un atome de brome, un atome de chlore ou un groupe NH₂, de préférence un atome de chlore ou un groupe NH₂ et plus préférentiellement un atome de chlore.

20

3. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 et 2 selon lequel X₁ et X₂ sont identiques et représentent chacun un atome de chlore ou un atome de brome, de préférence un atome de chlore.

25

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 selon lequel le catalyseur est choisi dans le groupe constitué par les halogénures de cuivre et les oxydes

cuivrique et cuivreux, ledit catalyseur étant de préférence l'iodure de cuivre.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans lequel l'ammoniaque possède une concentration de 20 à 30%, de préférence 28%.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 comprenant en outre les étapes de :

- 10 b) hydrolyse du 1,3,5-triaminobenzène obtenu à l'issue de l'étape d'amination en présence d'acide chlorhydrique ou d'acide sulfurique à une température supérieure à 90°C, de préférence de 100 à 120°C pendant une durée de 6 à 24h pour
- 15 obtenir un hydrolysats contenant du phloroglucinol,
- c) éventuellement filtration à température ambiante de l'hydrolysats obtenu à l'étape b),
- d) extraction du phloroglucinol de l'hydrolysats obtenu à l'étape b) ou du filtrat obtenu à l'étape
- 20 c) par de l'éther éthylique ou un solvant à base ester, notamment par du benzoate d'éthyle, de l'acétate d'éthyle, de l'acétate d'isopropyle ou de l'acétate de n-butyle.

25 7. Procédé selon la revendication 6 dans lequel l'étape b) d'hydrolyse est conduite en présence d'acide chlorhydrique à une concentration de 20% à 40%, de préférence à une concentration de 37%.

30 8. Procédé selon la revendication 6 dans lequel l'étape b) d'hydrolyse est conduite en présence d'acide

sulfurique à une concentration de 10%V à 100%V, de préférence de 50%V à 98%V.

9. Procédé selon la revendication 6 comprenant en outre l'étape de :

e1) recristallisation du phloroglucinol obtenu à l'étape c) ou à l'étape d) dans de l'eau contenant du charbon actif pour obtenir un phloroglucinol de haute pureté.

10

10. Procédé selon la revendication 6 comprenant en outre les étapes de :

e2) concentration de l'hydrolysate obtenu à l'étape c) ou de la solution de phloroglucinol obtenue à l'étape d) jusqu'à précipitation du phloroglucinol,

15

f2) filtration du précipité obtenu à l'étape e2),

g2) recristallisation du phloroglucinol obtenu à l'étape f2) dans de l'eau contenant du charbon actif,

20

h2) reprise du phloroglucinol recristallisé obtenu à l'étape g2) dans de l'éther éthylique contenant du charbon actif pour obtenir une solution de phloroglucinol,

25

i2) évaporation de la solution de phloroglucinol obtenue à l'étape h2) pour obtenir un phloroglucinol de haute pureté.

11. Phloroglucinol caractérisé par le fait qu'il comprend, au total, moins de 0,5% en poids d'impuretés, de préférence moins de 0,2% en poids d'impuretés et plus

30

préférentiellement encore moins de 0,1% en poids d'impuretés sur le poids total de phloroglucinol.

12. Phloroglucinol caractérisé par le fait qu'il
5 comprend pas plus de 0,1%, de préférence pas plus de 0,05%, et plus préférentiellement pas plus de 0,01% en poids de 3,5-dichloroaniline, de phloroglucide et de résorcinol sur le poids total de phloroglucinol.

10 13. Utilisation d'un phloroglucinol selon l'une ou l'autre des revendications 11 et 12 obtenue par le procédé selon l'une des revendications 6 à 9, pour la préparation d'un médicament.

15 14. Utilisation d'un phloroglucinol selon la revendication 13 dans la préparation d'un médicament pour le traitement de troubles liés aux spasmes musculaires ou pour le traitement de la douleur chez un mammifère.

20 15. Utilisation d'un 1,3,5-triaminobenzène obtenu selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation de phloroglucinol.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/ 3/01703

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C209/10 C07C211/49

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 481 272 A (ISHIHARA MINING & CHEMICAL CO) 30 October 1981 (1981-10-30) page 1, line 4 - line 28 & US 4 380 670 A 19 April 1983 (1983-04-19) cited in the application ---	1-14
X	US 4 115 451 A (ZENGEL HANS ET AL) 19 September 1978 (1978-09-19) cited in the application column 1, line 9-19 ---	10-14
X	GB 2 110 680 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 22 June 1983 (1983-06-22) page 2, line 20 - line 40; examples 1-3 ---	10-12
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex:

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 October 2003

Date of mailing of the international search report

03/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01703

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199050 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1990-372984 XP002226278 & JP 02 270831 A (MITSUI PETROCHEM IND CO LTD), 5 November 1990 (1990-11-05) abstract ----	10-13
X	DATABASE WPI. Section Ch, Week 198342 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1983-791050 XP002226279 & JP 58 150530 A (MITSUI PETROCHEM IND CO LTD), 7 September 1983 (1983-09-07) abstract ----	10-13
X	EP 0 643 962 A (LAFON LABOR) 22 March 1995 (1995-03-22) page 2 -----	13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Info patent family members

International Application No.

PCT/FR 01703

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2481272	A	30-10-1981	JP 1002093 B	13-01-1989
			JP 1524844 C	12-10-1989
			JP 56152443 A	26-11-1981
			DE 3115282 A1	08-04-1982
			FR 2481272 A1	30-10-1981
			GB 2074572 A ,B	04-11-1981
			NL 8101853 A ,B,	16-11-1981
			US 4380670 A	19-04-1983
US 4115451	A	19-09-1978	DE 2621431 A1	24-11-1977
			CA 1094575 A1	27-01-1981
			CA 1096888 A1	03-03-1981
			FR 2351076 A1	09-12-1977
			GB 1539665 A	31-01-1979
			JP 52139031 A	19-11-1977
			US 4071555 A	31-01-1978
			US 4157450 A	05-06-1979
GB 2110680	A	22-06-1983	JP 1620074 C	30-09-1991
			JP 2047452 B	19-10-1990
			JP 58096035 A	07-06-1983
			NL 8204639 A	01-07-1983
			US 4463197 A	31-07-1984
JP 2270831	A	05-11-1990	JP 2672144 B2	05-11-1997
JP 58150530	A	07-09-1983	JP 1504307 C	28-06-1989
			JP 63046731 B	19-09-1988
EP 0643962	A	22-03-1995	FR 2709959 A1	24-03-1995
			EP 0643962 A1	22-03-1995
			JP 7149629 A	13-06-1995

PCT/FR 03/01703

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 CIB 7 C07C209/10 C07C211/49

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

 Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
 CIB 7 C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 481 272 A (ISHIHARA MINING & CHEMICAL CO) 30 octobre 1981 (1981-10-30) page 1, ligne 4 - ligne 28 & US 4 380 670 A 19 avril 1983 (1983-04-19) cité dans la demande	1-14
X	US 4 115 451 A (ZENGEL HANS ET AL) 19 septembre 1978 (1978-09-19) cité dans la demande colonne 1, ligne 9-19	10-14
X	GB 2 110 680 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 22 juin 1983 (1983-06-22) page 2, ligne 20 - ligne 40; exemples 1-3	10-12
	--- -/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

*** Catégories spéciales de documents cités:**

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 octobre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/11/2003

 Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Rufet, J

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME RELEVANTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199050 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1990-372984 XP002226278 & JP 02 270831 A (MITSUI PETROCHEM IND CO LTD), 5 novembre 1990 (1990-11-05) abrégé</p> <p>---</p>	10-13
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 198342 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1983-791050 XP002226279 & JP 58 150530 A (MITSUI PETROCHEM IND CO LTD), 7 septembre 1983 (1983-09-07) abrégé</p> <p>---</p>	10-13
X	<p>EP 0 643 962 A (LAFON LABOR) 22 mars 1995 (1995-03-22) page 2</p> <p>----</p>	13

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2481272	A	30-10-1981	JP 1002093 B	13-01-1989
			JP 1524844 C	12-10-1989
			JP 56152443 A	26-11-1981
			DE 3115282 A1	08-04-1982
			FR 2481272 A1	30-10-1981
			GB 2074572 A ,B	04-11-1981
			NL 8101853 A ,B,	16-11-1981
			US 4380670 A	19-04-1983
US 4115451	A	19-09-1978	DE 2621431 A1	24-11-1977
			CA 1094575 A1	27-01-1981
			CA 1096888 A1	03-03-1981
			FR 2351076 A1	09-12-1977
			GB 1539665 A	31-01-1979
			JP 52139031 A	19-11-1977
			US 4071555 A	31-01-1978
			US 4157450 A	05-06-1979
GB 2110680	A	22-06-1983	JP 1620074 C	30-09-1991
			JP 2047452 B	19-10-1990
			JP 58096035 A	07-06-1983
			NL 8204639 A	01-07-1983
			US 4463197 A	31-07-1984
JP 2270831	A	05-11-1990	JP 2672144 B2	05-11-1997
JP 58150530	A	07-09-1983	JP 1504307 C	28-06-1989
			JP 63046731 B	19-09-1988
EP 0643962	A	22-03-1995	FR 2709959 A1	24-03-1995
			EP 0643962 A1	22-03-1995
			JP 7149629 A	13-06-1995

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.